REPUBLIC OF YEMEN
21 September University Of
Medical & Applied Sciences
Faculty of pharmacy

بسم الله الرحمن الرحيم

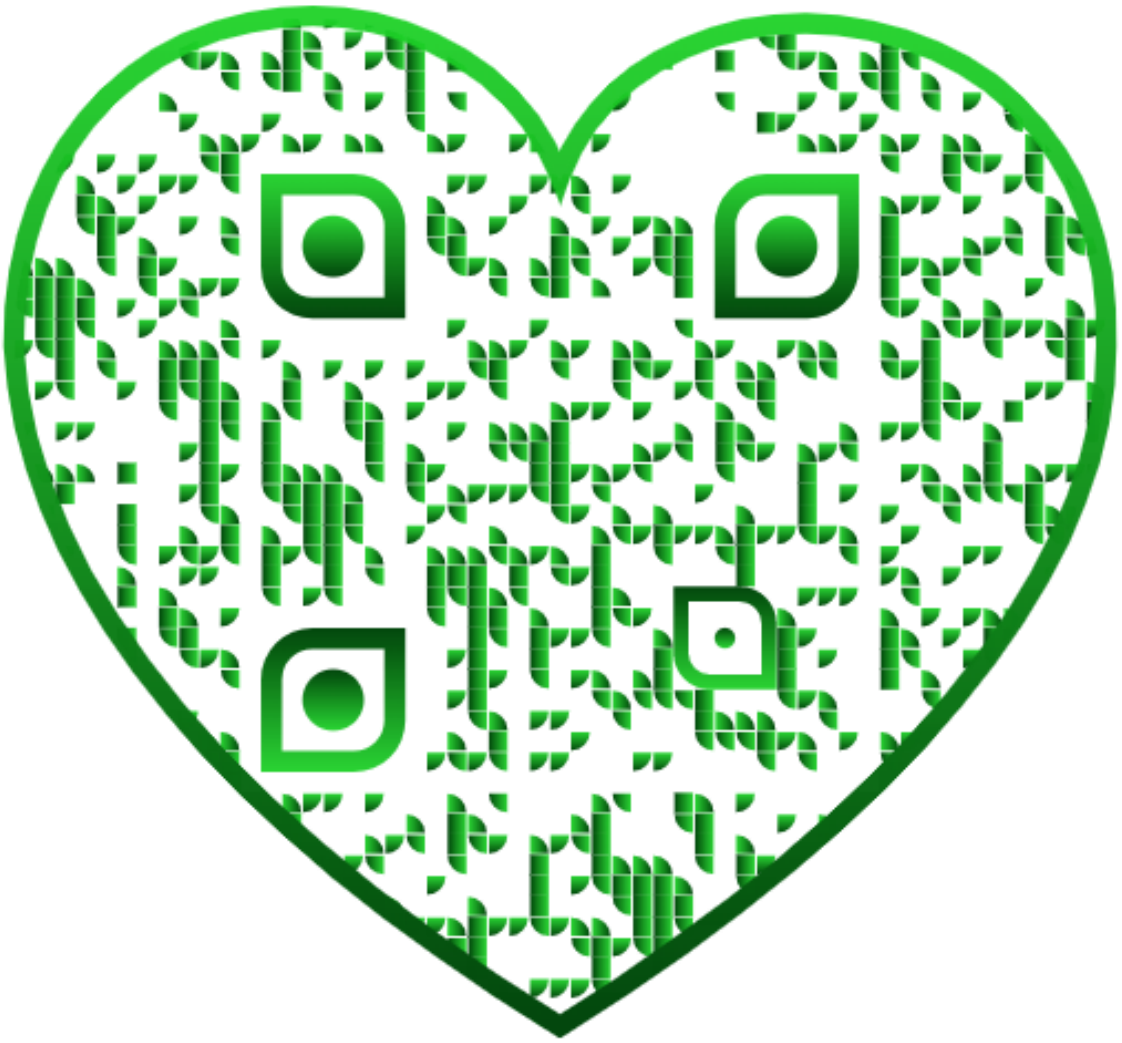
الجمهورية اليمنية
جامعة ٢١ سبتمبر للعلوم الطبية والتطبيقية
كلية الصيدلة

CLINICAL PHARMACY
قسم صيدلي

اللجنة العلمية لكلية الصيدلة الدفعة الثانية

ملخص لمادة : الكيمياء الدوائية (3&4)

عمل طلاب المجموعة : الثامنة 8



ملخص

محاضرة كيمياء دوائية / رقم (3)

Physo-chemical Properties

⇦ الشكل الكيميائي للمركبات العضوية يكون مهم جداً فأي تغير لبسيط في التركيب قد يعمل تغير كبير في الفعالية مثلاً...
- يتحول الدواء من طبي إلى غير طبي، والعكس.
- قد يعبر الدواء الـ (BBB) إذا لم يكن يعبر، والعكس.
- قد لا يرتبط الدواء بالمستقبل إذا كان يرتبط، والعكس.

- الدواء لا يعبر الـ (BBB) إذا كان متأين ← لم شرح هذا
- الدواء يعبر الـ (BBB) إذا كان (logP) مابين (2-5) ← ذكرته في الملخص السابق.

* لكي الدواء يقوم بالعمل المطلوب (الوصول إلى مكان الإصابة المعالجة) فإنه يجب أن يكون قادراً على:-
- الذوبانية، عبور أغشاء لها (PH) مختلفة (1.5 to 8)، عدم التأثر بالبكتريا الموجودة في الأمعاء، عبور الأغشية، العبور خلال الكبد (لا يتأثر أو يتأثر بشكل كبير في الكبد)، لا يخرج عن طريق الـ (Bile) أو الكلى (Kidny)، الوصول إلى العضو المستهدف (المراد معالجته).

⇦ التأين (Ionisation). (أحماض، وقواعد)
الأحماض والقواعد تلعب دورهام في الفعالية (Activity) حق الدواء.
- نستفيد من التأين في:-
① الامتصاص (Absorption)
② الارتباط (Binding)
③ الإخراج (Elimination)

إذا كان الدواء حمضي فإنه لا يتأين في الوسط الحمضي، ويكون أكثر ذوبانية في الدهون، وإذا كان الدواء قاعدي فإنه لا يتأين في الوسط القاعدي ويكون أكثر ذوبانية في الدهون. (ذائب في الدهون)
- دواء حمضي في (PH) منخفض يعني:- ↓ تأين - ↑ الامتصاص في الدهون.
- دواء قاعدي في (PH) عالي يعني:- ↓ تأين - ↑ الامتصاص في الدهون.

① غير متأين
② غير مشحون
③ محب للدهون
④ قابل للامتصاص

Ionisation Constant (pKa)

طبعاً.. أغلب الأدوية معاها (pKa)
- لبيه معانا قانون للـ (pKa) ليقول:-

للأحماض ⇐ $pKa = pH + \log \frac{\text{Unionized acid}}{\text{Ionized acid}}$

or

للقواعد ⇐ $pKa = pH + \log \frac{\text{Ionized base}}{\text{Unionized base}}$

طيب.. متى يكون الـ (pKa) يساوي الـ (pH) ؟!!
⇐ إذا كان الدواء المتشحون (Ionized) مساوي للدواء غير المتشحون (Unionized).

$pKa = pH + \log \frac{50\%}{50\%} \Rightarrow pKa = pH + \log(1) = pH$

~~X~~ يكون الدواء أفضل عندما يكون الجزء الغير متشحون منه (Unionized) أكبر من الجزء المتشحون (Ionized).

- قاعدة:- الذي لا يذوب، لا يمتص.
- A drug that not dissolve, not absorpe.

⇐ اللذين يؤثر في أشياء كثيرة منها:-
- الإرتباط بالمستقبل.
- الإرتباط بالبروتين.
- إختراق الـ (C.N.S).
- الذوبانية.
- الإمتصاص.

⇐ بين الدواء المتشحون (Ionized)، والدواء غير المتشحون (Unionized) يكون هناك إتزان - توازن - (Equilibrium)، فالدواء غير المتشحون يتم إمتصاصه، والدواء المتشحون يحوّل جزء منه إلى دواء غير متشحون للمحافظة على الإتزان (التوازن).

كيف ؟!! يعني إحنا معانا دواء مكون من جزء متشحون وجزء غير متشحون. لما إمتصاص الجزء الغير متشحون، بيفي معانا الجزء المتشحون، يتحول جزء منه إلى دواء غير متشحون ويتمتص، وهكذا حتى يتم إمتصاص الدواء بالكامل.

ولذلك فإنه لو معانا دواء حمضي فإنه يتم إمتصاصه جزء كبير منه في المعدة، وما تبقى يذهب إلى الامعاء ويكون جزء كبير منه متأين في الامعاء، ولكن هناك جزء بسيط غير متأين، فيتم إمتصاصه بعد فترة من الزمن، ويبقى الجزء المتأين فيتحول جزء منه إلى غير متأين للمحافظة على التوازن، وتستمر العملية إلى أن يمتص الدواء، لأن الامعاء كبيرة (طويلة) ويظل فيها الدواء مدة كافية...
بينما لو معانا دواء قاعدي، فإنه لا يمتص في المعدة لأن سطح المعدة صغير، والدواء يظل فترة قصيرة فيها.

⇐ كل الأدوية لها جزء محب للدهون (lipophilic)، ولكن لو كانت الدهنية (lipophilicity) زيادة عن اللزوم (too much)، فإن الدواء لا يكون ذائب، والدواء الذي لا يذوب لا يمتص.
كذلك.. لو كان الدواء قطبي زيادة (highly polar) فإنه يذوب، ولكن لا يمتص.
لذلك يجب أن يكون الدواء مكون من جزء دهني (lipophilic) وجزء مائي (قطبي) (hydrophilic) (polar)

Octanol : نوع من الزيوت يستخدم بشكل متكرر مع الدهون
الـ اجزاء الصيدلانية
الدماغ: طبقة يمتلك (nonpolar و polar) يشبه (غشاء الخلية)
(membrane phospholipid)

مواصفات الـ octanol
① يسهل الصيانة
② متوفر في السوق ← رخيص

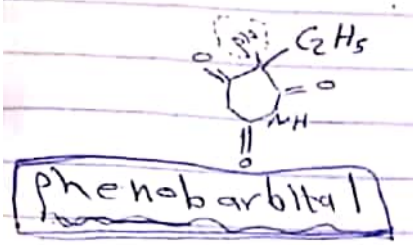
مثال
ايضا يدخل أكثر الى الدماغ
ether
98
97
3

الذي يدخل هو (3) وكذلك 1,97 يدخل بالمثل
قريب لـ (2)
لو كان دوائي 500 mg يدخل للدماغ إنه قد يكون كثير

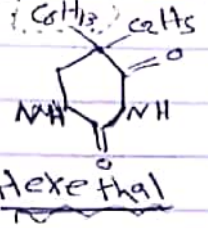
٢٠

سؤال مهم

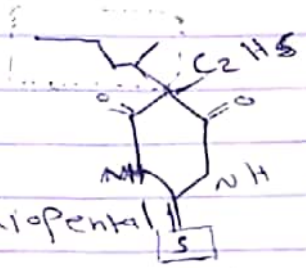
أي من الأدوية التالية يكون مفعوله الـ log P عالي:



Phenobarbital



Hexethal



Thiopental

السبب يكون البنزين بداخلها تملك رنين والاستقرارية وأكسدتها صعبة

إذا كانت الـ (lipophilicity) قليلة قد تكون قليلة الامتصاص
ولكنها قد تكون مفيدة في إستخدامها موضعياً (localize)
لكي يكون لها تأثير موضعي (localize)

* كلما زادت ذرات الكربون تزيد log P
* وكلما نقصنا الـ excepter والـ donor تزيد الـ log P

قواعد زيادة ونقصان الـ log P

1) عند إستبدال الهيدروجين بهالوجين تزيد الـ lipophilicity
2) إضافة مجموعة هيدروكسيل (OH) تقلل الـ lipophilicity
3) إزالة (quinoline nitrogen) من الحلقة فإن الـ lipophilicity تزداد في الحلقة بشكل كبير
4) إضافة الأوكسيجين مجاور للنيتروجين الموجودة على الحلقة يجعل الحلقة أكثر lipophilic
5) إستبدال الـ quinoline بحلقة بنزين تزيد من الـ lipophilic وإذا تم إضافة مجموعة (ألكيل مثل فلور) فإنها تصبح أكثر دهنية

الوزن الجزيئي

أفضل وزن جزيئي أقل من 500 أي من 350-400

* كلما نقص الـ Singl bond كلما زاد الـ bioavailability

10 - 10 - 500 - 5 - 5 ⇐ هذا الكلام مشروح في الملخص السابق.

ج 8

تلخيص المحاضرة الرابعة (كيمياء دوائية)

Drug Receptor Interaction

Irreversible
- Covalent bond.

لو أشتي أكبره:
١- حجمه.
٢- قاعدة.
٣- تغيير في شكل المستقبل.

أدوية السرطان

Reversible
- Ionic bond.
- Ion-dipole.
- dipole-dipole.
- H. bond.
- Vander walls.

لما أجي أصنع دواء يكون نفس ① الشكل ② نفس الحجم ③ الروابط الكيميائية، فإن الدواء حتماً يكون (agonist)، أما إذا إختلف بالحجم فإن الدواء يكون (antagonist)

سواء بالطول أو بالعرض

الدواء الـ agonist يكون له: Efficacy & Affinity
بينما الـ antagonist معه Affinity بس.

تنشيط - تنشيط ⇐ تثبيط كيف؟!!
يعني عندما استخدم دواء (agonist) لفترة طويلة، تتوقف المستقبلات عن الإستجابة، يعني تقل (Down regulation) الإستجابة، وذلك بتكوين فوسفات في القناة تمنع الدواء من المرور (العبور).

تثبيط - تثبيط ⇐ تنشيط كيف؟!!
يعني عندما استخدم دواء (antagonist) لمدة 10 أيام إلى 15 يوم فإن المستقبلات تزيد في الخلية، وهذا يسمى (tolerance).

⇐ أين توجد المستقبلات؟
١- في الإنسان.
٢- في الكائنات الدقيقة RNA & DNA.
٣- في الديدان.

SSD ⇐ أدوية تشتغل على مستقبلات.
SNSD ⇐ أدوية لا تشتغل على مستقبلات.

كيف أعرف إن الدواء له (potency) عالية؟!!
- له جرعة قليلة.

كما قلنا الدواء الـ (agonist) يكون:-
١- نفس الشكل
٢- نفس الحجم
٣- نفس الروابط الكيميائية وإضافة "لهذا!!"
٤- له نفس الإتجاه. The same orientation.

* الدواء الـ (agonist) يجذب الجزء السالب من المستقبل، ويفتح القناة كمان!!
تظل القنوات مفتوحة مادام الناقل موجود.